

**ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,
доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри ортопедичної стоматології Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Гасюка Петра Анатолійовича
на дисертаційну роботу Сольвар Зоряни Любомирівни
«Механізми формування експериментального алергічного альвеоліту та
пародонтиту та їх корекція L-аргініном», представлену на здобуття
наукового ступеня доктора філософії у спеціалізованій вченій раді ДФ
35.600.102 при Львівському національному медичному університеті імені
Данила Галицького в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 221 «Стоматологія»**

Актуальність обраної теми дисертації.

Патологія тканин пародонта поширене явище серед населення всієї земної кулі, що представляє серйозну медико-соціальну проблему.

Не виключенням є і Україна: поширеність запальних захворювань пародонта у віці 45-50 років досягає майже 90 %, про що свідчать результати досліджень вітчизняних учених. Показано високу поширеність захворювань пародонта в осіб молодого віку. Загальновідомо, що пародонт це комплекс тканин, що оточують корінь зуба. Функції пародонта вельми складні та часто пояснюються по-різному. Він несе функцію зв'язувального і амортизуючого апарата. Крім того, йому властиві трофічна функція і функція бар'єру, а також участь в рефлекторній регуляції жувального апарату.

Усе це вказує на те, що пародонт є складним утворенням, в якому відбуваються біологічні процеси. При цьому пародонт, піддаючись впливу зовнішніх та внутрішніх чинників, включається в процес компенсаторного пристосування.

Розглядаючи питання етіології та патогенезу захворювань пародонта, варто розглянути з позиції доказової медицини, згідно з якою хронічні запальні захворювання пародонта розцінюються як мультифакторна патологія.

Варто зазначити, що літературні відомості ряду вчених свідчать про можливий зв'язок між хронічними запальними захворюваннями пародонту та ряду загальносоматичних захворювань.

Згідно сучасних уявлень, екзогенний алергічний альвеоліт розглядається, як імунно-алергічне захворювання, яке зумовлене інгаляцією дрібнодисперсних частинок органічного пилу, що характеризується дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол, а багаточисельні наукові публікації свідчать, що пусковим механізмом розвитку алергічного альвеоліту є гіперчутливість третього типу алергічних реакцій, що характеризується трьома чинниками: імунологічним, біохімічним та патофізіологічним.

В контексті наведеного, можна погодитись з авторкою кваліфікаційної праці, що питання ролі порушень показників системи оксиду азоту, цитокінового статусу, імунної системи, процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту асоційованого з пародонтитом до та після використання L-аргініну слід визнати вельми актуальною та практично значимою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової НДР кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Роль метаболічних та імунних порушень алергічних і запальних процесів, стресу і адреналінового пошкодження міокарда та їх патогенетична терапія» (№ держреєстрації 0120U105779). Авторка зазначена співвиконавицею зазначеної науково-дослідної роботи.

Особистий внесок авторки в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації.

В процесі написання кваліфікаційної праці авторкою ретельно проаналізована існуюча наукова література за напрямком досліджень, які планувалися, що дозволило чітко визначити тему, мету та завдання дисертаційного дослідження.

Здобувачкою особисто змодельовано експериментальний алергічний альвеоліт і експериментальний пародонтит, проведено експериментальні дослідження, виконаний статистичний аналіз та інтерпретація отриманих результатів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Дисертація Сольвар З.Ю. є закінченою науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному методичному рівні та достатньому експериментальному матеріалі. Дисертанткою в співавторстві з науковим керівником і колегами-науковцями опубліковані статті у фахових наукових виданнях та тези у матеріалах фахових конференцій.

У наукових публікаціях зі співавторами здобувачці належать основні результати стосовно ролі порушень показників системи оксиду азоту, цитокінового статусу, імунної системи, процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту та визначено коригуючий вплив на змінені показники препарату L-аргініну. Зважаючи на вищенаведене вважаю, що поставлене наукове завдання виконано повністю на високому методичному рівні.

Поставлені авторкою задачі відповідають меті роботи. Для їх вирішення застосовані сучасні високоінформативні та адекватні визначеній меті та завданням методи дослідження, серед яких: біохімічні, імунологічні, імуноферментні та метод статистичного аналізу отриманих результатів.

Новизна результатів дисертації полягає у з'ясуванні патофізіологічних особливостей змін системи оксиду азоту, процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, цитокінового профілю, гуморального та клітинного імунітету в крові і легнях, а також обґрунтуванні їх ролі і активної участі в механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту поєданого з експериментальним пародонтитом.

Отримані результати дослідження показують, що асоційований експериментальний алергічний альвеоліт з пародонтитом супроводжується помітним дисбалансом цитокінів.

Авторкою шляхом комплексного аналізу проведених експериментальних досліджень вперше доведено, антиоксидантну, імунно- і цитокінкоригуючу дію L-аргініну на порушені показники метаболічних та імунних процесів за умов розвитку поєданого алергічного альвеоліту і пародонтиту.

Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання.

Результати дисертаційного дослідження поглиблюють і розширюють сучасні уявлення стосовно механізмів розвитку експериментального алергічного альвеоліту та експериментального пародонтиту, можуть бути використані в подальшому науково-дослідному та навчально-педагогічному процесі. Саме тому на сьогодні результати кваліфікаційної наукової праці впроваджені у навчально-педагогічний процес кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації.

Основні результати і наукові положення повністю відображені в статтях у наукових журналах, а також у виступах та тезах науково-практичних конференцій.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 друкованих праць, 5 статей, з яких 4 – статті, представлені в наукових фахових виданнях України, 1 – у закордонному науковому виданні, 2 тези в матеріалах наукових конференцій.

Оцінка структури дисертації.

Дисертацію викладено на 172 сторінках комп'ютерного тексту українською мовою (119 з них основного). Робота складається з анотацій, переліку умовних

скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота проілюстрована 46 таблицями та 22 рисунками. Список використаних джерел містить 190 найменування, з яких 127 – кирилицею та 63 – латиницею.

В анотації українською та англійською мовами репрезентовані найбільш вагомні результати дослідження із увагою на теоретичну та практичну цінність, а також наведений список публікацій за темою дисертаційної роботи і наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У *вступі*, який висвітлений на 6 сторінках доведена актуальність теми дисертації, поставлені мета і завдання дослідження, висвітлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, зазначене їх впровадження, приведений особистий внесок здобувача, зазначена апробація результатів дисертації та відображення їх у наукових публікаціях.

Розділ 1 «Сучасні уявлення про патогенез, діагностику та лікування екзогенного алергічного альвеоліту, етіологію і патогенез пародонтитів. характеристика досліджуваного лікарського середника (L-аргініну)» викладений на 22 сторінках, написаний літературною мовою з критичним підходом, носить аналітичний характер та відображає сучасне бачення автором проблематичних питань даного дисертаційного дослідження. Відповідно до поставлених завдань дослідження, огляд літератури складається з 3 підрозділів, у яких авторка проводить аналітичний аналіз відносно патогенезу, діагностики та лікування екзогенного алергічного альвеоліту (підрозділ 1.1), етіології і патогенезу пародонтитів (підрозділ 1.2) та відповідно характеристики досліджуваного лікарського середника L- аргініну (підрозділ 1.3).

В кінці огляду дисертантка аналізує дані літератури та обґрунтовує доцільність розв'язання поставлених завдань особистого дослідження, вказуючи на раціональність проведення подальших експериментальних досліджень з метою з'ясування нових, раніше не вивчених, механізмів їх формування та обґрунтування

патогенетичних методів терапії за умов розвитку вищезазначених в розділі коморбідних станів, а всебічний практичний аналіз літератури обґрунтовує необхідність виконання даної дисертаційної роботи.

В розділі 2 «Матеріал та методи досліджень», який викладений на 13 сторінках та включає 6 підрозділів, наведена ретельна характеристика матеріалу та проведений опис методологічних підходів, які застосовувались в процесі досліджень. Розділ кваліфікаційної праці присвячений відбору тварин та їх розподілу на групи (2.1), описанню експериментальних моделей нозологій – алергічного альвеоліту (2.2) і пародонтиту (2.3), одержанню гомогенатів легень у тварин (2.4) та імунологічним, імуноферментним, біохімічним (2.5) і статистичним методам дослідження (2.6).

Достатньо вагомо обґрунтована методика відтворення експериментальної моделі експериментального алергічного альвеоліту та експериментального пародонтиту на 126 морських свинках (самцях).

Виконані експериментальні дослідження повною мірою відповідали принципам біоетики згідно з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV « Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001), що підтверджено заключенням членів комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 09 від 21 грудня 2020 р.), (протокол №1 від 15 січня 2024 р.).

Для вирішення поставлених завдань дослідження авторка використала значний арсенал різноманітних методів, які на її думку є коректним та достатнім, а отримані результати характеризуються належним рівнем валідності, достовірності та узгодженості.

Розділ 3 «Патофізіологічні особливості порушень показників системи оксиду азоту в легенях при експериментальному пародонтиті та алергічному альвеоліті та корекція їх L-аргініном», авторка розділила на 4 змістовні підрозділи, в яких відповідно висвітлила порушення параметрів системи оксиду азоту в динаміці розвитку експериментального пародонтиту, проаналізувала особливості змін показників системи оксиду азоту у гомогенаті тканини легень в процесі формування експериментальної моделі алергічного альвеоліту та особливості порушень системи оксиду азоту у легенях в процесі формування експериментального пародонтиту в поєднанні з експериментальним алергічним альвеолітом, дала оцінку показникам впливу препарату L-аргініну на змінені маркери системи оксиду азоту в легенях за умов розвитку експериментального пародонтиту та алергічного альвеоліту.

Виклад матеріалу є доказовим, підтверджений відповідно до підрозділів таблицями в загальній кількості 10 із цифровими даними показників системи оксиду азоту в легенях та 4-ма рисунками з візуалізацією змін показників у легенях морських свинок в динаміці.

Розділ закінчується логічним висновком, а одержані результати досліджень даного розділу знайшли своє відображення у статті у фахового наукового видання України.

Розділ 4 «Роль змінених показників прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях в механізмах розвитку експериментального пародонтиту та алергічного альвеоліту та корекція їх L-аргініном», розділивши на чотири підрозділи, дисертантка відобразила на 19 сторінках особливості змін стану прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях за умов формування експериментального алергічного альвеоліту на 4-у, 7-у, 14-у і 24-у доби, стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в легенях за умов розвитку експериментального пародонтиту, порушення процесів ліпопероксидації і антиоксидантної системи в легенях при експериментальному алергічному альвеоліту асоційованого з експериментальним пародонтитом та вплив L-аргініну

на рівень дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та активність ферментів в легенях тварин при експериментальному алергічному альвеоліті та експериментальному пародонтиті.

Цифровий матеріал даного розділу власних досліджень висвітлено в двадцяти таблицях з показниками прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях експериментальних тварин на всьому протязі тривалості експерименту.

Основні наукові положення даного розділу оприлюднені у одній статті у закордонному науковому виданні та тезах на двох науково-практичних конференціях.

Розділ 5 «Стан цитокінового статусу за умов формування експериментального алергічного альвеоліту і експериментального пародонтиту та корекція їх порушень L-аргініном» викладений на 25 сторінках і, як випливає з назви, присвячений описанні результатам досліджень показників цитокінового статусу в крові тварин при зазначених патологіях, окремо та в їх поєднанні до та після лікування L-аргініном.

Одержані дані цього розділу вдало проілюстровані якісними 4-ма мікрофотографіями у вигляді діаграм з демонстрацією змін показників цитокінового профілю в крові мурчаків в динаміці, а цифровий матеріал висвітлений в 10-ти таблицях.

Дисертантка підкреслює, що використання L-аргініну з лікувальною метою спричиняв цитокінокоригуючий ефект на порушені маркерів цитокінового профілю за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та експериментального пародонтиту на 24-у добу експерименту.

Результати досліджень даного розділу опубліковані в 2-х наукових статтях у фахових вітчизняних журналах.

Розділ 6 здобувачка назвала ***«Особливості змін імунної системи за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту та корекція їх L-аргініном»***, та висвітлила на 14 сторінках, розділивши на 4 змістові підрозділи.

В підрозділі 6.1, дисертантка у вигляді трьох таблиць та діаграми вдало проводить та аналізує імунологічні зміни при формуванні експериментального алергічного альвеоліту, звертаючи увагу на участь імунної системи у механізмах розвитку даної імунокомплексної патології.

Результати імунологічних досліджень експериментального пародонтиту здобувачка відобразила в **підрозділі 6.2**, де вказує на пригнічення клітинного гуморального імунітету в умовах стимуляції та їх активну участь в патогенезі розвитку експериментального пародонтиту.

За результатами **підрозділу 6.3**, авторка презентує результати вивчення особливостей порушень маркерів імунного гомеостазу за умов поєднання двох вищезазначених патологій 4-у, 7-у, 14-у і 24-у доби експерименту до лікування, констатує про те, що експериментальний алергічний альвеоліт асоційований з експериментальним пародонтитом спричиняють більше виражені порушення імунних процесів, ніж окремо, у порівнянні з контролем та створюють певні передумови для обґрунтування та забезпечення використання лікарських засобів з метою їх корекції.

В заключному, **четвертому підрозділі** послідовно викладений аналіз імунокоригувального впливу L-аргініну експериментальним тваринам на порушені маркери, як клітинної так і гуморальної ланок імунітету проти групи морських свинок без впливу даного лікарського середника на 24-у добу експерименту.

Вцілому, розділ викладений послідовно, із логічним заключенням та відображений у науковій статті у вітчизняному фаховому виданні.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» викладений на 21 сторінці, де авторка проводить співставлення одержаних в роботі результатів дослідження із вже відомими методиками. У даному розділі проявляється уміння дисертантки аналізувати одержаний фактичний матеріал, робити узагальнення та співставляти результати отриманих власних експериментальних досліджень із літературними джерелами.

Здобувачка підсумовує основні здобутки кваліфікаційної праці роботи та наочно резюмує наукову і практичну значимість дисертації, яка на основі проведених нею комплексних біохімічних, імунологічних та імуноферментних досліджень стверджує, що застосування L-аргініну призводило до антиоксидантного, цитокіно- і імунокоригуючого впливу на порушені маркери метаболічних і імунних процесів за умов розвитку даних коморбідних захворювань.

Одержані результати досліджень дисертаційної роботи, на думку авторки, дозволять розширити та поглибити знання про патогенез, удосконалити діагностику та лікування експериментального алергічного альвеоліту асоційованого з експериментальним пародонтитом. Саме тому, розділ висвітлює теоретичну та практичну значимість одержаних результатів.

Висновки в кількості 5 повністю відповідають поставленим завданням та спрямовані на виконання мети даної роботи.

Слід зазначити, що висновки дослідження та рекомендації щодо наукового і практичного використання здобутих результатів повністю ґрунтуються на отриманих в роботі результатах, вони повною мірою аргументовані та переконливі.

У додатках висвітлено 5 актів про впровадження результатів кваліфікаційної праці (Додаток А); наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (Додаток Б); відомості про апробацію результатів дисертації (Додаток В).

Дотримання академічної доброчесності. У тексті дисертації, наукових публікаціях Сольвар Зоряни Любомирівни не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів. Текст дисертації є оригінальним.

За результатами перевірки на плагіат згідно відповідної довідки № 27/2024, від 2 лютого 2024 року підписаної відповідальним за антиплагіатну технічну експертизу наукових, навчально-методичних праць і дисертаційних матеріалів доцентом Андрієм Вергуном та завізованої проректором з наукової роботи

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, професором Вікторією Сергієнко рівень підсумкової оригінальності рукопису дисертації становить 95 %.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникло декілька **зауважень**, які не стосуються її суті, вони мають рекомендаційний характер та ніяк не знижують наукової та практичної цінності представленого дослідження, не впливають на загальну позитивну оцінку роботи:

1. В кваліфікаційній праці зустрічаються поодинокі технічні погрішності, при оформленні тексту в декількох випадках спостерігались відсутні пробіли між словами, розриви таблиць (табл. 3.6) та підпис до рисунків на іншій сторінці (рис. 3.1).

2. В розділі присвяченому огляду літератури трапляються посилання на дещо застарілі літературні джерела (9,10, 16, 22, 24, 28, 32, 34, 44, 45, 54, 55).

3. На початку розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження дещо дублюється інформація зі вступу щодо мети та завдань дослідження.

4. Вважаю за доцільним пропонувати авторці за результатами її дисертаційної роботи видати методичні вказівки або інформаційний лист.

Під час опрацювання представленої роботи виникли наступні **запитання** до дисертантки:

1. Чому для корекції вищезазначених коморбідних станів використано саме препарат L-аргінін?

2. За рахунок яких, на Вашу думку, патогенетичних механізмів відбувався коригуючий вплив L-аргініну на експериментальний алергічний альвеоліт асоційований з експериментальним пародонтитом?

3. Як Ви обґрунтовуєте обрані Вами фіксовані доби (4-у, 7-у, 14-у та 24-у доби) для проведення експериментальних досліджень за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та експериментального пародонтиту?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Сольвар Зоряни Любомирівни «Механізми формування експериментального алергічного альвеоліту та пародонтиту та їх корекція L-аргініном», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Стоматологія», є самостійною завершеною науковою працею, в якій представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної стоматології, яка полягає в з'ясуванні ролі порушень показників системи оксиду азоту, цитокінового статусу, імунної системи, процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту та визначенні коригуючого впливу на змінені показники препарату L-аргініну.

За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичному значенню дисертація Сольвар Зоряни Любомирівни на тему «Механізми формування експериментального алергічного альвеоліту та пародонтиту та їх корекція L-аргініном», яка виконана під науковим керівництвом професора Регеди М. С., відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

**Офіційний опонент,
завідувач кафедри ортопедичної стоматології
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор**

Зробити підпис

завіваю

завідувача кафедри ортопедичної стоматології
Тернопільського національного медичного
університету



Петро ГАСЮК